Il Comm.re Prof. Pio Foà
omaggio dell'A.

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GIACOMINI (Torino) — C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Modena)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Torino)— E. PERRONCITO (Torino) — G. SALVIOLI (Genova)
E. SERTOLI (Milano) — C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

124

Estratto

Pat Gen

TORINO
ERMANNO LOESCHER

FIRENZE — ROMA
Via Tornabuoni, 20. Via del Corso, 307.

1888

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XII. N. 22.

Labor. di Patologia Gen. dell'Università di Torino

SUL PROCESSO FISIOLOGICO DI NEOFORMAZIONE CELLULARE DURANTE LA INANIZIONE ACUTA DELL'ORGANISMO

STUDIO SPERIMENTALE

DEL

Dott. **Benedetto MORPURGO**

Le notizie che riguardano il modo di comportarsi delle cellule nello stato di inanizione dell'organismo sono scarse.

Flemming (1) osservò che il processo di scissione indiretta è più attivo negli animali ben nutriti che in quelli affamati, ma che in larve di anfibii si trovano delle figure cariocinetiche anche dopo un digiuno prolungato. Egli (2) ammise però che la scissione indiretta possa venire arrestata da condizioni sfavorevoli della nutrizione, quando disse che, indagando la milza di salamandre adulte spedite di lontano e da lungo in prigionia non era riuscito a trovare quelle mitosi che vide costantemente Bizzozero nello stesso organo di animali presi di recente.

Gaglio fece ricerche istologiche sui muscoli (3) e poi sullo

(1) « Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung », 1882, pag. 270.
(2) Ibid., pag. 290.
(3) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. VII, pag. 300.

stomaco e sul fegato (1) di rane portate ad un alto grado di inanizione. Dopo nove mesi circa di digiuno trovò nei muscoli atrofia e degenerazione delle fibrille, aumento numerico dei nuclei, che apparivano più grossi e tondeggianti, e leggero ispessimento del connettivo interfibrillare.

Nel fegato constatò atrofia delle cellule epatiche, degenerazione e scomparsa di alcune di esse, proliferazione del connettivo fra le cellule e di quello delle pareti dei vasi, specialmente portali, neoformazione di tubuli epatici e di canalicoli biliari, congestione sanguigna, fuoriuscita di corpuscoli del sangue dalle pareti dei vasi, abbondanza di pigmento; alterazioni in gran parte analoghe a quelle della cirrosi epatica. In mezzo ad aree di tessuto del fegato, degenerato, descrisse cellule con nuclei in via di proliferazione, cioè cellule con due o tre nuclei più o meno limitati nettamente; non vide però forme cariocinetiche.

La supposizione di una neoformazione cellulare non mi pare perciò abbastanza fondata. Cellule epatiche con due e più nuclei non sono rare anche senza che vi si possano dimostrare fatti di scissione diretta; la mancanza di figure cariocinetiche esclude d'altra parte la scissione indiretta.

Nello stomaco trovò le alterazioni della cirrosi, che interessavano maggiormente la parte basale delle ghiandole. Nella tonaca muscolare descrisse diminuzione numerica dei nuclei. — Bizzozero e Vassale (2) trovarono che il numero delle mitosi nelle ghiandole del fondo dello stomaco ed in quelle di Galeati di un animale a digiuno differisce poco da quello trovato durante il periodo della digestione di un ricco pasto.

Recentemente Hofmeister (3) nei tessuti linfatici dell'intestino notò una diminuzione progressiva delle mitosi durante il digiuno, ma anche dopo diciassette giorni di fame riscontrò nel gatto qualche figura cariocinetica.

---

(1) Ibid., vol. VIII, pag. 149.

(2) *Archivio per le Scienze Mediche*, 1887, vol. XI, n. XII.

(3) *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, Bd. 22, pg. 320.

Queste nozioni diedero origine ad una serie di ricerche che ho eseguite nel corso del presente anno in questo Laboratorio di Patologia generale, per consiglio e sotto la guida del professore Bizzozero.

Scopo precipuo del mio lavoro fu quello di precisare in che rapporto stia l'attività produttrice e rigeneratrice degli elementi cellulari dei diversi organi con la soppressione totale della alimentazione.

Le esperienze furono eseguite su conigli di età diversa. Gli animali giovani furono adoperati per la ricerca della scissione indiretta in quegli organi dove essa manca nell'adulto.

I singoli animali, scelti fra i più sani e prosperosi, venivano alimentati per uno o due giorni, pesati e messi da soli in gabbia chiusa, a digiuno. Essi venivano conservati in ambiente riscaldato e con ogni cura tenuti lontani da quanto avrebbe potuto attenuare la loro resistenza. Quando fu possibile, si lasciò che gli animali perissero da sè, o vennero uccisi durante l'agonia. Solo, quando la diminuzione del peso del corpo accennava alla possibilità di una loro morte in ora della notte, per avere gli organi freschi, vennero sagrificati.

Gli organi, rapidamente estratti, venivano messi in alcool ad $^1/_3$ e poi in alcool assoluto. Dopo induriti venivano impregnati di paraffina e ridotti in sottili sezioni.

Per mettere in evidenza le mitosi fu fatto uso dei metodi di colorazione proposti da Bizzozero (1). Il più delle volte ottenni il risultato voluto con la fissazione mediante l'acido cromico soltanto. Si fecero però preparati di controllo allestiti con la colorazione con ematossilina e con allume carmino. In qualche caso si ottennero delle ottime colorazioni con il metodo proposto da Martinotti e Resegotti (saffranina, alcool cromico, alcool assoluto, olio di bergamotto).

Per la ricerca delle cariocinesi nelle ghiandole palatine, ed in quelle di Galeati dell'intestino crasso fui costretto a rinun-

---

(1) *Zeitschrift für wis. Mikroskopie*, Bd. III, 1886, p. 24-27.

ziare a tutti i vantaggi dei metodi citati e ad attenermi all'ematossilina e all'allume carmino.

In questi organi (più costantemente nelle ghiandole palatine) avviene che il muco si imbeve così intensamente del colore di anilina da resistere alla decolorazione molto più che non i nuclei in cariocinesi. Ciò avviene di preferenza in pezzi induriti di recente.

Il materiale di ricerca si riferisce ai seguenti animali:

I. Coniglia adulta	del peso di	1,970	gr.	sacrificata	in 10° giorno di dig.
II. Coniglio adulto	»	2,435	»	morto	» 13° » »
III. Coniglia giovane	»	1,310	»	sacrificata	» 5° » »
IV. » di 48 giorni	»	1,540	»	»	» 7° » »
V. Coniglio di 36	» »	495	»	morto nella notte fra il 6° e il 7° giorno di digiuno.	
VI. » di 15	» »	135	»	morto al 5° giorno di digiuno.	

I. — Stomaco.

Per quanto lungo sia stato il digiuno, lo stomaco dei conigli non si trova mai vuoto. Il contenuto si condensa fino a sembrare una massa asciutta.

Nel coniglio di 20 giorni (lattante) il contenuto gastrico era scarso, liquido, quasi trasparente, fortemente acido.

In generale non furono riscontrate alterazioni anatomiche grossolane. Una volta esistevano delle piccole erosioni emorragiche, ed un' altra volta in tre punti la mucosa per l'estensione di $^1/_2$-1 cent. appariva nera, asciutta, depressa. In questo caso il contenuto dello stomaco era nerastro.

Neppure l'esame microscopico rivelò delle alterazioni importanti. Notevole è sempre la scarsità di elementi linfoidi tanto nello stroma della mucosa, quanto nella sottomucosa.

I tubuli ghiandolari appaiono qualche volta più stipati, sottili ed allungati. Questo fatto era palese nel coniglio lattante

più che negli altri. Probabilmente ciò dipende dalla contrazione delle tonache muscolari intorno ad un contenuto ridotto.

In tutti i casi esaminati furono rinvenute negli elementi delle ghiandole mucogastriche e peptogastriche figure cariocinetiche. Di queste si trovarono tanto quelle dei primi stadii quanto quelle degli stadii più avanzati; e ripartite nel modo che Bizzozero e Vassale descrissero nel loro citato lavoro, per questi organi ghiandolari, nello stato fisiologico.

a) *Fondo dello stomaco.*

Nelle ghiandole peptogastriche dell'animale adulto furono riscontrate delle mitosi soltanto nella loro porzione mucipara, specialmente nella parte più bassa delle fossette; qualche volta in quelle cellule che rivestono lo sbocco del tubulo ghiandolare nella fossetta, e che, per essere più grosse dell'epitelio cilindrico della fossetta stessa, possono sembrare appartenenti alla porzione specifica della ghiandola peptogastrica.

Nel coniglio di 20 giorni venne fatto invece di constatare forme cariocinetiche anche nei $^3/_4$ inferiori del tubulo, più rare nel quarto più basso, però alcune volte anche nel cul di sacco.

In un altro coniglio pure di 20 giorni, partorito dalla stessa madre, lasciato 5 giorni a digiuno e nutrito poi abbondantemente per il corso di 4 giorni, quando il peso del corpo era ritornato vicino a quello iniziale, si trovò che la distribuzione delle mitosi era pressochè eguale, ed il loro numero forse un poco maggiore specialmente nelle parti superiori delle ghiandole.

Quanto al numero delle mitosi in generale trovai che esse sono diminuite notevolmente di fronte a quelle dell'animale non affamato.

Bizzozero e Vassale dicono che quasi in ogni ghiandola si trovano delle cariocinesi e che spesso occorre di vederne 3-5 in un tratto limitato dello stesso tubulo. Mentre anche nell'animale affamato talora si incontra più di una mitosi in una ghiandola, avviene però di ricercare anche una e più se-

zioni senza rinvenirne. Questo fatto non è però frequente, ed invero mi occorse più di rado nell'animale perfettamente adulto che in quello giovane. Nel coniglio di 20 giorni però il numero delle mitosi era di gran lunga maggiore che in tutti gli altri.

All'infuori dei tubi ghiandolari non trovai che eccezionalmente nella mucosa qualche cellula in via di scissione cariocinetica. Nei follicoli linfatici, del resto assai diminuiti di volume, non mi venne fatto di trovare sicure mitosi.

Fra i tubuli ghiandolari e alla base di questi, vidi nel coniglio giovane sacrificato in 5ª giornata, in quello adulto ucciso in 10ª ed in quello adulto morto alla 13ª, spesso delle cellule grosse granulose (*mastzellen*). Nel primo esse erano più frequenti (ne contai fino a 15 in un campo — Objett. 7 Verick, Oc. 3 Hartnack). — Negli altri animali ne incontrai solo eccezionalmente.

Infine noterò che nelle ghiandole del coniglio di 36 giorni morto durante la notte fra la 6ª e la 7ª giornata di digiuno e dal quale vennero estratti gli organi molte ore dopo la morte, le mitosi si erano conservate bellissime. In alcune erano delicatissimi i filamenti cromatici e si lasciarono dimostrare assai bene con la colorazione col liquido di Ehrlich.

b) *Regione pilorica.*

Nelle sezioni di questa parte dello stomaco venne fatto di trovare tanto negli animali giovani, quanto in quelli adulti, delle mitosi nelle ghiandole mucogastriche; specialmente verso la metà dei tubuli. Solo nel coniglio di 48 giorni, sottoposto per 7 giorni al digiuno, esse si mostrarono assai rare ed in qualche sezione mancanti.

Nel coniglio adulto morto in 13ª giornata di digiuno esse erano abbastanza numerose (vidi fino a 3 doppi astri in una ghiandola) e distribuite su ogni sezione.

Nel coniglio di 15 giorni, morto dopo 5 giorni di digiuno, il numero delle cariocinesi era maggiore che in tutti gli altri.

In generale si può dunque dire che c'è un certo grado di diminuzione numerica delle mitosi di queste ghiandole, che però se ne trovano costantemente in tutti gli animali affamati, tanto giovani quanto adulti, e precisamente distribuite nel modo che è loro proprio nello stato fisiologico. In due conigli, di cui uno giovane sagrificato in 5ª giornata, si riscontrò un numero cospicuo di cellule granulose (fino a 15 in un campo). Negli altri animali ne vidi solo eccezionalmente.

II. — Intestino.

Nell'intestino tenue il contenuto era sempre scarso, talora biliare, altre volte prevalentemente mucoso. Nel cieco erano raccolte abbondanti fecci pultacee, nel colon scibale assai dure. Di alterazioni macroscopiche non rilevai che una minore appariscenza dei follicoli sparsi e di quelli agminati. Evidenti rimasero sempre quella raccolta di follicoli nell'ileo che precede immediatamente la valvola ileo-cecale ed i follicoli del processo vermiforme.

a) *Duodeno.*

Nella mucosa fu costante il trovato di forme cariocinetiche. Se ne rinvennero nell'epitelio delle ghiandole di Galeati su tutte le sezioni ottenute da tutti gli animali. Nei preparati dei conigli uccisi l'uno in 5ª, l'altro in 10ª giornata di digiuno mi accadde di vederne anche 3 e più in una sola ghiandola, in quelli degli animali morti per l'inanizione ne rinvenni meno frequenti. Non mi fu possibile di stabilire in generale una differenza fra gli organi degli animali giovani e quelli degli adulti. Gli epitelii in scissione erano situati prevalentemente al fondo delle ghiandole, assai di rado alla base dei villi. Non mi fu dato di trovare in cariocinesi epitelii di rivestimento dei villi, per quanto io avessi esaminate assai numerose sezioni sottili con l'epitelio interamente conservato, e colorate con metodi diversi.

Hofmeister, in una nota nella sua memoria citata (p. 315), dice di avere trovate non di rado delle mitosi nell'epitelio dei villi nel gatto, ma che non può escludere che esse non appartenessero ai nuclei delle cellule migranti. Benchè io non abbia ripetute le esperienze di Hofmeister sul gatto, pure mi pare di poter aggiungere fondamento al dubbio che egli espresse circa alla provenienza di quelle figure cariocinetiche. In tutto il resto dell'epitelio intestinale nel coniglio affamato le mitosi, se pure diminuite di numero, si trovano sempre distribuite in quell'ordine che fu stabilito da Bizzozero e Vassale per lo stato fisiologico, e parrebbe strano che solo nell'epitelio di rivestimento dei villi dovesse sorgere tanta differenza. Tanto più che, come vedremo, gli epitelii di rivestimento sono in generale quelli che diminuiscono meno degli altri la loro attività riproduttrice durante la inanizione.

Anche nel coniglio giovane, alimentato dopo 5 giorni di digiuno, la distribuzione delle mitosi era tale quale la descrissi per l'animale morto di fame. In un solo preparato proveniente da un animale morto per fame mi occorse di trovare un doppio astro collocato così da parere appartenente all'epitelio del villo. Però osservai che la serie delle cellule cilindriche era uniforme in quel punto, e continua la palizzata dei nuclei ovali, che il nucleo in scissione si trovava all'indentro dei nuclei in riposo, cioè in situazione opposta a quella delle mitosi nelle ghiandole di Galeati, e che finalmente i due astri erano piccoli e fra di loro assai vicini. Tutto ciò mi indusse a ritenere quel nucleo in scissione come non appartenente all'epitelio.

Nel tessuto adenoide, assai diminuito, vidi solo eccezionalmente delle mitosi.

Nel parenchima dei villi trovai qualche sicura forma cariocinetica. Certamente però esse sono meno frequenti qui che nell'animale non affamato, dove Hofmeister annunzia di averne contate per lo meno una ogni due villi.

Nelle ghiandole di Brunner le mitosi mancano affatto nell'individuo adulto. Non mi riuscì di dimostrarne che rarissime

(due doppi astri in una ventina di sezioni lunghe $^1/_2$ cent. circa) nel coniglio di 15 giorni morto dopo 5 giorni di fame. Esse erano situate all'interno dei nuclei in riposo e l'asse maggiore della cellula in scissione era tangenziale alla periferia della ghiandola.

Nelle tuniche muscolari non vidi mitosi negli animali affamati. Ne incontrai invece una (doppio astro) in una fibra muscolare liscia nel coniglio di 15 giorni, affamato per 5 giorni ed alimentato poi per quattro.

Nelle ghiandole di Brunner non rilevai differenze fra questi due animali.

b) *Ileo.*

Questa porzione del tenue è adatta specialmente alle ricerche relative agli organi linfatici.

Le migliori preparazioni a questo riguardo furono offerte dalla porzione dell'ileo che precede immediatamente la valvola ileo-cecale.

Per le ghiandole di Galeati e per l'epitelio dei villi posso riferirmi a quello che dissi a proposito del duodeno, notando solamente che quella parte dell'ileo che corrisponde bene nelle ricerche degli organi linfatici è poco propizia all'osservazione delle mitosi epiteliali: di queste ne vidi relativamente poche. Ciò che in parte attribuisco al diverso grado di scoloramento che tollerano gli epitelii e i linfociti: per cui una preparazione buona per dimostrare i nuclei di questi è spesso troppo scolorata per rispetto all'epitelio. Alcune forme sicure di cariocinesi rinvenni in quelle parti della mucosa che si affondano fra le cupule dei follicoli e che contengono ghiandole di Galeati.

Nel coniglio giovane trovai qualche mitosi epiteliale alla base dei villi.

I follicoli linfatici appaiono meno turgidi, lasciano scorgere nel loro mezzo dei larghi vani; il numero delle cellule linfatiche pare realmente diminuito, come disse Hofmeister, così che vi si possono discernere meglio gli altri elementi.

Le cellule linfatiche in scissione sono abbastanza frequenti. Ne contai fino 15-20 in un campo. Esse si trovano raggruppate in piccoli focolai ed occupano prevalentemente la periferia esterna del follicolo. Non sono rare le forme di corona e di doppio astro. Oltre alle mitosi si trovano in grande numero dei granuli e dei corpiccioli di forma e grandezza varia che assumono il colore violetto di Ehrlich, la saffranina e l'ematossilina con avidità, e resistono alla decolorazione quanto le mitosi. Spesso essi hanno la forma di lunula, di semicerchio, di epsilon e di cerchio intero più o meno regolare. Altre volte due calotte intensamente tinte sono disposte ai due poli di corpiccioli scolorati e splendenti.

In tutte queste formazioni non si riscontra mai traccia di struttura. Esse stanno raccolte in piccoli focolai. Talvolta sembrano libere, altre volte inglobate anche in numero multiplo in grosse cellule con nucleo assai debolmente colorato e con protoplasma qualche volta tinto dalla bile.

Formazioni perfettamente analoghe a queste furono descritte e figurate accuratamente da Flemming (1) nei centri germinativi delle ghiandole linfatiche. Egli le chiamò corpi tingibili per non pregiudicare qualsiasi interpretazione sulla loro natura. Io ne feci qui cenno soltanto perchè alcune di esse non sono assai dissimili da certe figure cariocinetiche (specialmente i cerchi completi, dalle corone) e per togliere il dubbio che, come fecero altri, io abbia scambiato queste con quelle. Non mi sono saputo rendere conto se la frequenza di codesti corpi tingibili stia in rapporto col deperimento dei tessuti. Ne trovai anche in altri organi. Il fatto che essi sono spesso inclusi nelle sudescritte cellule li fa ritenere probabilmente corpi di rigetto. Tanto più che analoghe a quelle grosse cellule sono i fogociti descritti da Bizzozero (2) nei follicoli del processo vermiforme di conigli sani.

---

(1) *Archiv für mikrosk. Anatomie*, 1885, pag. 85.
(2) *Archivio per le Scienze Mediche*, 1886, pag. 367.

c) *Intestino crasso.*

La distribuzione delle mitosi in questa parte dell'intestino è molto irregolare. Alcune volte sottoposi all'esame un numero cospicuo di sezioni prima di incontrare una sola figura cariocinetica, altre volte invece ne contai una ventina in un taglio lungo $^1/_2$ cent. circa.

In generale si può dire che esse sono più rare qui che nel tenue. La maggior parte occupa la metà superiore della ghiandola e la porzione vicina allo sbocco.

Più uniforme è la distribuzione delle mitosi nell'organo del coniglio (1) morto di fame al ventesimo giorno di età.

Non mi fu dato di stabilire una differenza costante nel numero delle mitosi nelle diverse parti del crasso: posso affermare soltanto di averne rinvenuto ora più, ora meno in tutti e tre i colon, degli animali giovani e di quelli adulti.

Solo eccezionalmente incontrai in scissione indiretta qualche elemento dello stroma della mucosa.

Nella tunica muscolare del coniglio lattante morto dopo 5 giorni di digiuno vidi una fibra liscia in scissione indiretta (doppio astro).

III. — **Ghiandole mucose.**

Per la ricerca di queste si prestò assai bene il palato del coniglio. Nella parte posteriore di esso le ghiandole formano uno strato continuo sotto l'epitelio. La colorazione con l'ematossilina dimostrò chiaro il protoplasma dell'epitelio, i nuclei tutti alla periferia.

Non mi venne fatto di trovare forme cariocinetiche altro che nel coniglio morto al 20° giorno di età, ed anche qui estremamente rare. Però due doppi astri collocati all'interno dei nuclei in riposo, quindi appartenenti indubbiamente alle

---

(1) *Arch. per le Scienze Mediche*, 1886, pag. 367.

cellule mucipare, mi assicurarono che anche in queste ghiandole il processo di scissione indiretta non viene abolito dalla inanizione.

La rarità delle mitosi non farà meraviglia quando si pensi che Bizzozero e Vassale non ne trovarono mai nell'adulto in istato fisiologico e scarse nel coniglio neonato.

Nei dotti escretori ne vidi pure solo rarissime.

Nel coniglio di 15 giorni affamato per 5 giorni ed alimentato per il corso di 4, non mi riuscì di trovare mitosi, benchè avessi perlustrato un gran numero di sezioni. Se pure ve ne esistevano, dunque si può dire che esse fossero molto rare; ciò che conferma la relativa indipendenza della scissione di queste cellule ghiandolari dalla loro attività funzionale.

IV. — **Ghiandole salivali.**

a) *Ghiandola sottomascellare.*

Nel parenchima di quest'organo non mi riuscì di dimostrare mitosi neppure nel coniglio più giovane affamato.

Per escludere ogni dubbio ho tentati tutti i diversi metodi di colorazione.

Nella ghiandola di un coniglio di 20 giorni di età e figlio dello stesso parto, non sottoposto al digiuno, seppi per gentile comunicazione del Dott. I. Salvioli che esistevano, se pure rare, delle mitosi.

In quella del coniglio di 15 giorni affamato e poi alimentato per 4 giorni, incontrai pure qualche mitosi. Perciò io devo credere che la diminuzione delle mitosi in quest'organo, in seguito all'inanizione, abbia potuto renderle così rare, che non mi fu dato rinvenirne.

b) *Parotide.*

Nell'animale adulto ed in quello giovane all'infuori del coniglio di 15 giorni non trovai forme cariocinetiche. In quest'ultimo esse erano pure estremamente rare. Non le trovai più frequenti nel coniglio nutrito dopo il digiuno.

c) *Pancreas.*

In condizioni normali il processo di scissione indiretta dura in quest'organo assai a lungo nella vita estrauterina; tanto che Bizzozero e Vassale constatarono indubbie e relativamente frequenti cariocinesi in conigli apparentemente adulti (non perfettamente adulti, come rettificarono in una aggiunta (1) alla loro citata memoria).

Negli animali affamati invece le mitosi scompaiono così presto, che soltanto nel coniglio morto all'età di 20 giorni ne incontrai, e qui pure assai di rado.

Nel coniglio nutrito dopo il digiuno ne vidi relativamente frequenti (4 e più in un solo campo).

Quest'organo ci presenta dunque un decremento notevole della neoformazione cellulare in seguito all'inanizione.

Bizzozero e Vassale paragonando il pancreas di cani che avevano digiunato con quello di animali sacrificati 2, 6, 17 ore dopo il pasto e con quello di cani uccisi un'ora e mezza e 6 ore dopo l'iniezione di pilocarpina, non trovarono differenza nel numero delle mitosi.

Mentre dunque il diverso grado di attività funzionale influisce poco sul numero delle mitosi, sorge una differenza notevole in seguito all'inanizione. Mi pare che questo comportamento diverso fra il pancreas allo stato di inattività, e quello in preda all'usura dell'inanizione possa essere messo in rapporto col fatto che, se pure tardi, però sempre entro al periodo dell'accrescimento dell'organo furono trovate le mitosi in questa ghiandola altamente differenziata. Che dunque le mitosi che in condizione normale si trovano nel pancreas pressochè adulto attestino una attività formatrice protratta (forse di lusso) non una rigenerazione cellulare.

---

(1) *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XI, n. 22, pag. 449-450.

V. — Fegato.

L'organo degli animali periti d'inanizione è sempre notevolmente impiccolito. Il suo bordo è sottile, semitrasparente; il parenchima pallido floscio, la perdita di peso è cospicua. Chossat trovò che essa può essere persino del 50 %. Nei due conigli frutti dello stesso parto, uccisi ambedue col dissanguamento nel 20° giorno di vita, e dei quali uno era ridotto agonizzante dal digiuno, trovai che il peso del fegato differiva del 47 %, quello dell'uno pesava 4,605 gr., quello dell'altro 2,470. — Il volume delle singole cellule è diminuito. La media grandezza di 100 cellule epatiche del coniglio lattante morto alla 5ª giornata di digiuno era di 17,8 μ.

I contorni delle cellule epatiche degli animali periti per inanizione sono meno distinti, il loro protoplasma granuloso e quindi su preparati colorati col picrocarmino meno evidenti i contorni nucleari. Questi fatti furono constatati già da Haidenhain (1) nell'animale digiunante. Con i metodi che rendono evidenti le mitosi, il protoplasma resta assai chiaro, e si può vedere che i contorni dei nuclei sono continui e marcati.

In alcuni preparati vidi larghi gli spazii dei capillari sanguigni fra le cellule epatiche atrofiche, come nei fegati da stasi. Una volta in una sifatta sezione esistevano delle piccole emorragie. — Non trovai raccolte abnormi di leucociti nel tessuto interstiziale che potessero far supporre l'inizio di una vera cirrosi.

Speciale attenzione rivolsi alle figure cariocinetiche. Mentre Bizzozero e Vassale trovarono delle mitosi, assai rare (due in una ventina di sezioni) anche nel fegato adulto in istato fisiologico, a me non riuscì di trovarne nell'animale affamato che in una età assai giovane.

Nel coniglio di 36 giorni morto fra il settimo e l'ottavo giorno di digiuno ne vidi estremamente rare; relativamente

---

(1) Herrmann's, *Handbuch der Physiologie*, 1883, « Die Absonderung und die Aufsaugung », pag. 221.

più frequenti (2-4 su sezioni triangolari di 4 mill. di base e 7 d'altezza) nel coniglio lattante morto in quinta giornata di digiuno.

Nell'epitelio dei dotti biliari intraepatici ne vidi assai poche, e soltanto in animali giovani.

In un coniglio di 20 giorni, lattante, non sottoposto al digiuno, il numero delle mitosi, su sezioni di grandezza presso a poco eguale a quella dei preparati del coniglio lattante morto d'inanizione, si mostrò costantemente superiore (12 e più per taglio).

Anche nel fegato in accrescimento il processo di cariocinesi non viene abolito dall'inanizione; diventa però meno attivo. Nel coniglio di 20 giorni alimentato per 4 giorni dopo 5 giorni di fame, le cariocinesi erano più numerose che in quello che non aveva digiunato (20-50 su sezioni di 8 mill. d'altezza e 5 di base). Le singole cellule epatiche avevano contorni più netti e protoplasma più chiaro. La loro grandezza media (misurazione di 100 cellule) importava 27,5 μ. Il peso complessivo di questo fegato era di 5,440.

Da questa esperienza risulta che la diminuzione di peso del fegato di coniglio giovane, susseguente alla inanizione viene compensato, quando si conceda di nuovo il nutrimento, con un accrescimento di volume delle singole cellule e con quello del numero delle cellule stesse.

Non mi fu dato dalle circostanze di poter condurre a termine esperienze analoghe sull'animale adulto.

E prima di tirare conclusioni generali su questo punto, mi riserbo di compiere gli esperimenti incominciati.

Tanto nel fegato dell'animale lattante morto d'inanizione, come di quello alimentato dopo il digiuno, trovai qualche cellula gigante con nucleo centrale in gemmazione. Esse erano forse un poco più frequenti nel secondo animale.

La funzione ematopoietica del fegato che nel coniglio si protrae, secondo Foà e Salvioli, nella terza decade della vita estra-uterina, non viene a cessare, nè ad essere abnormemente eccitata per l'inanizione.

VI. — Rene.

Le ricerche relative a quest'organo diedero risultati che in tutto corrispondono a quelli ottenuti per il fegato.

Il processo di cariocinesi che in condizioni normali si protrae molto innanzi nella vita estrauterina, recede, per così dire, durante l'inanizione entro il periodo dell'accrescimento più vivace dell'organo, ed anche in questo si mostra meno attivo.

Non vidi forme di scissione indiretta che nel coniglio lattante, e qui pure assai meno numerose che nel normale (2-4 su ogni sezione triangolare di 7 mill. d'altezza e 4 di base. I nuclei in cariocinesi appartengono tanto alla sostanza corticale quanto alla midollare.

Nel coniglio più giovane affamato e poi rinutrito trovai notevolissimo aumento delle mitosi (50 mitosi su sezioni di superficie 4×8 mm.). Erano numerose e bellissime le forme di gomitolo.

L'aumento numerico degli epitelî renali contribuisce dunque a restituire la massa dell'organo deperito per l'inanizione.

VII. — Milza.

La milza in seguito al digiuno assume l'aspetto che corrisponde alla cospicua diminuzione di volume e di peso che fu registrata dagli autori. L'organo appare sottile, floscio; la capsula è grinzosa, la superficie esterna e quella del taglio sono pallide. Segni caratteristici di una milza atrofica e povera di sangue.

All'esame microscopico risaltano assai più del consueto le trabecole. La polpa è ridotta a limitare larghi spazî vascolari. I corpuscoli malpighiani sono impiccioliti. Tutto questo rivela la relativa diminuzione degli elementi linfatici nei follicoli e nella polpa.

Le traccie della neoformazione cellulare, evidenti anche nel-

l'organo adulto, in condizioni normali, sono qui scarse; però sempre mi riuscì di scoprire qualche nucleo in scissione indiretta, tanto negli animali giovani, quanto negli adulti.

Le mitosi s'incontrano a preferenza nei corpuscoli di Malpighi, però non esclusivamente.

Il loro numero non è di molto maggiore negli animali giovani che negli adulti.

Più di una volta incontrai anche in quest'organo i corpuscoli tingibili descritti a proposito dei follicoli linfatici dell'ileo.

Nella milza del coniglio lattante morto d'inanizione vidi qualche cellula gigante con nucleo centrale in gemmazione (1-2 per sezione trasversa dell'organo).

Anche nella milza giovane pare persista ad onta dell'inanizione l'attività ematopoietica.

VIII. — **Ghiandole linfatiche.**

Presi in esame le ghiandole mesenteriali e quelle del collo.

Tanto nelle une, quanto nelle altre si nota una diminuzione di volume e di consistenza. L'esame microscopico di sezioni anche trattate con la maggiore delicatezza (fissate sul vetrino coprioggetti prima di sparaffinarle) mostrano una estrema scarsità di cellule linfatiche, nelle vie superficiali ed in quelle profonde.

Nei seni della sostanza corticale si vede assai distinta la rete connettiva che li attraversa. I follicoli corticali sono interamente occupati da corpuscoli linfatici, sicchè riesce difficile il dire se ne siano meno ricchi del consueto. I cordoni della sostanza midollare sono assai assottigliati, impoveriti di elementi linfatici. Per quest'ultimo fatto specialmente i preparati si presentano simili a quelli che hanno subìto un moderato spennellamento.

La riproduzione cellulare per cariocinesi si mantiene qui attiva ad onta del digiuno. In tutti i preparati sottoposti all'esame vidi più o meno numerose mitosi, tanto nella sostanza corticale quanto nella midollare. Anzi in quest'ultima ne trovai

di assai belle, anche quando il numero dei corpuscoli linfatici era fortemente diminuito. La ubicazione delle cariocinesi non mi parve diversa da quella che descrisse Flemming per le ghiandole linfatiche normali. Il numero di esse è certamente diminuito; ed anche mi parve che la sostanza cromatofila fosse divenuta più scarsa.

Qua e là raccolti in piccoli focolai vidi numerosi corpi tingibili. Essi erano chiusi per lo più in grosse cellule, come descrisse Flemming. In un preparato di dilacerazione ne vidi alcuni perfettamente liberi. Non posso però escludere che fossero divenuti tali per la rottura di una di quelle cellule delicate che li inchiudono solitamente.

IX. — **Organi genitali.**

a) *Utero.*

Nelle ghiandole uterine di animali adulti non gravidi furono trovate da Bizzozero e Vassale (1) numerose mitosi. In seguito dell'inanizione le cariocinesi non scompaiono e non saprei dire se diventino gran fatto meno numerose.

In ogni sezione trasversa completa di un corpo uterino di coniglia adulta non gravida vidi sempre qualche forma cariocinetica nell'epitelio delle ghiandole. Due volte ne incontrai in vicinanza del fondo cieco.

Nei preparati dell'organo di due animali giovani non trovai che estremamente rare mitosi.

Questo fatto mi sembra non deva domandare interpretazione agli effetti fisiologici del digiuno. Probabilmente esso sta in rapporto con i varî periodi di accrescimento dell'organo, e con l'epoca in cui la funzione neoformatrice delle cellule da produttrice diventa rigeneratrice. Questi fatti e queste considerazioni credo eccedano i limiti delle mie ricerche. A me basterà l'avere stabilito che nelle ghiandole uterine di un animale adulto, non gravido, morto per inanizione, ho viste non rarissime forme di scissione indiretta.

---

(1) Loc. cit., pag. 216.

Nella musculatura dell'utero incontrai una volta (coniglia di 48 giorni, sacrificata dopo 7 giorni di digiuno) abbastanza frequenti mitosi. Esse erano evidenti nello strato di fibre con decorso prevalentemente circolare. Contai anche una decina di mitosi in una sezione trasversa completa di corno uterino. Volli far cenno di questo anche perchè Ritschl (1) a proposito di ferite uterine notò con maraviglia, in un caso, delle mitosi muscolari nella tunica circolare del corno non leso. Egli tende a mettere questo fatto in relazione con lo stimolo propagatosi per contiguità da un corno all'altro. Mentre mi astengo dal sottoporre a critica questa opinione, voglio osservare che in un periodo dell'accrescimento in cui le mitosi nelle musculature liscie di altri organi sono certamente assai rare, se pure esistono, in quella dell'utero anche di un animale in preda ad inanizione avanzata, esse sono abbastanza numerose.

b) *Ovario.*

Tanto nell'organo in accrescimento, quanto in quello adulto si trovano in discreto numero le mitosi. Ne vidi per lo più nei follicoli di Graaf meglio sviluppati. Qui pure trovai quei corpuscoli tingibili che vide Nissen (2) nelle cellule della granulosa dell'ovario di coniglio.

c) *Testicolo.*

Riguardo a quest'organo potrei riferirmi in gran parte alla descrizione che diede Sertoli del processo cariocinetico nel testicolo normale.

Le mitosi sono scarse nel testicolo giovane (di 50 e di 20 giorni), abbondantissime in quello adulto. Sopratutto interessanti furono le ricerche sul testicolo del coniglio adulto morto al 13° giorno d digiuno. Le mitosi erano qui abbondantissime tanto nelle cellule germinali, quanto in quelle seminali. In

---

(1) *Virchow's Archiv*, Bd. 109.
(2) *Arch. für mikrosk. Anatomie*, Bd. 26, pag. 337–342.

qualche tratto del canalicolo tutte le cellule seminali avevano nucleo filamentoso: ora in forma di gomitolo lasso ed ora serrato. Relativamente più rari sono i tratti in cui i nuclei sono allo stadio di piastre equatoriali, di doppio astro, e di doppio gomitolo.

La descrizione che diede Sertoli dei suoi preparati si attaglia interamente ai miei, sicchè devo dedurre che alterazioni salienti nel processo di rigenerazione cellulare di quest'organo non furono portate dall'inanizione.

Da quanto ho detto risulta, che negli organi genitali del coniglio, tanto maschio quanto femmina, sottoposto all'inanizione, l'attività di neoformazione cellulare persiste con pieno vigore. Questo fatto sta in accordo con quello registrato da Miescher (1) a proposito del luccio del Reno, tenuto senza alimento per 6-9 $^1/_2$ mesi.

Egli trovò che in questi pesci, mentre le robuste muscolature del dorso sono assai assottigliate, gli organi genitali hanno mantenuto uno sviluppo relativamente enorme. Fra gli organi altamente differenziati le ghiandole genitali sarebbero, secondo le mie ricerche, le sole, nelle quali ad onta dell'inanizione continui un attivo processo di neoformazione delle cellule specifiche.

X. — **Ghiandola lacrimale e Harderiana.**

La ricerca delle mitosi in questi organi mi riuscì vana anche per il coniglio lattante affamato.

Bizzozero e Vassale mentre ne trovarono in gran copia nei feti a termine di cavia e di cane e nei neonati di cavia, non ne rinvennero mai nell'adulto. Non posso asserire in quale epoca della vita estrauterina cessi la scissione indiretta in queste ghiandole. Però un argomento parlerebbe in favore di

---

(1) *Schweizer. Literatursammlung zur internationaler Fischerausstellung*, Berlin, 1880.

una forte diminuzione delle mitosi in seguito al digiuno, almeno per la ghiandola lacrimale. Nel coniglio lattante affamato per 5 giorni, ed al quale fu poi concesso alimento per 4 giorni (ucciso dunque al 24° giorno di vita) trovai qualche forma cariocinetica. Resta però il dubbio che queste mitosi rappresentino la restituzione di elementi deperiti durante il digiuno, non la continuazione dell'accrescimento normale interrotto dal digiuno.

Ghiandole sebacee.

In condizioni normali la scissione indiretta è frequente in queste ghiandole nel feto e nel neonato di coniglio; rare nel cane adulto (1).

Nel coniglio adulto morto di fame in 13ª giornata ho trovate nelle ghiandole sebacee del condotto uditivo esterno qualche indubbia forma di cariocinesi. Esse risiedevano, come di norma, alla periferia dell'acino. Assai difficile mi riuscì la ricerca stessa per gli animali giovani. Le ghiandole di questi sono assai piccole. Dal dotto escretore si staccano appena pochi acini male sviluppati. Benchè avessi perlustrato un grande numero di sezioni, mi riuscì di rinvenire solo eccezionalmente delle mitosi. Questo fatto probabilmente non istà in rapporto col digiuno.

Quello che per le conclusioni generali è essenziale è la presenza costante di mitosi nella ghiandola adulta di animali morti per fame.

Epitelio di rivestimento.

Di questi epitelii furono presi in considerazione quelli del palato, della lingua e della pelle. Una ricerca più vasta non sarebbe stata fattibile, giacchè non esiste uno studio completo della distribuzione delle mitosi negli epitelii di rivestimento

---

(1) Bizzozero e Vassale, loc. cit., pag. 232.

dei varii organi in condizioni normali. Ciò però che maggiormente interessa al mio còmpito risulta già dalle ricerche che feci. Tanto nell'animale giovane, quanto in quello adulto sottoposto all'inanizione, le mitosi sono numerosissime. Se ne incontrano di tutti gli stadii, e frequenti quelle dei primi. Esse risiedono come di regola negli strati più profondi e non permettono di rilevare alterazioni evidenti nella sostanza cromatofila.

Dopochè fu dalle mie osservazioni constato che si trovano figure cariocinetiche negli organi in accrescimento ed in quelli adulti di animali periti per inanizione, restava da dimostrare che queste mitosi si erano formate veramente durante il periodo dell'inanizione. A priori era probabile una risposta positiva, poichè:

1° Il processo di scissione indiretta si svolge e si compie in un periodo di tempo relativamente breve, e lungo era stato nelle presenti esperienze quello del digiuno;

2° Delle figure cariocinetiche furono rinvenuti spesso gli stadii primi (numerosissimi ed evidenti nel testicolo e negli epitelii di rivestimento).

Tuttavia a corredare con un argomento di fatto queste induzioni ho tentato di dimostrare che in un organo, dove normalmente il processo di scissione indiretta è spento, si può risvegliarlo, inferendo delle lesioni, anche durante lo stato di inanizione dell'organismo. A questo scopo si prestò il fegato di coniglio.

In un animale di I8 mesi, del peso di gr. 2375, nella quarta giornata di digiuno fu esciso dal bordo epatico un cuneo di circa un centimetro di base e poco più di altezza. Chiusa senz'altro la ferita addominale e medicatala con celloidina al jodoforme, fu lasciato l'animale per altri cinque giorni a digiuno; ed al sesto (quando il peso del corpo era di 1,950 grm.) fu sacrificato. — La faccia superiore del fegato era coperta da sottili pseudomembrane fibrinose facilmente staccabili, sotto alle quali il peritoneo epatico era liscio, lucente. Il difetto di

sostanza epatica era in parte colmato da un coagulo bianco. In prossimità dei bordi della ferita si vedeva una striscia rosso bruna, che limitava una sottile zona biancastra, opaca, della sostanza epatica mortificata; più in là appariva il parenchima del fegato di aspetto normale.

Praticando delle sezioni che, partendo dal bordo della ferita, si inoltravano per circa un centimetro nella sostanza sana del fegato, riconobbi fatti anatomici perfettamente analoghi a quelli descritti da Canalis (1) a proposito delle ferite del fegato in condizioni normali.

Con cura cercai traccie di scissione indiretta in prossimità della ferita. Benchè rare, potei dimostrarne tanto nelle cellule epatiche, quanto in quelle più strette ed allungate (probabilmente connettive) che stavano tra la zona necrotica del tessuto epatico ed il connettivo giovane della cicatrice, e nelle cellule schiettamente connettive.

In media posso dire di aver veduta una mitosi su ogni due sezioni. Trovai qualche bellissimo nucleo filamentoso in cellule epatiche vicine alla ferita.

Nei preparati di Canalis le figure cariocinetiche erano sicuramente più numerose, e si trovavano anche in regioni più discoste dalla ferita che non nei miei.

Questo fatto dimostra che realmente la scissione indiretta può avvenire anche quando l'organismo è in preda all'inanizione acuta, ma che essa diventa assai meno attiva.

CONCLUSIONI.

La maggior parte dei risultati di queste ricerche fu raccolta in una breve nota che ho pubblicata nei *Rendiconti della R. Accademia dei Lincei* (2). Qui io farò poco più che una ripetizione di quanto dissi in quella.

---

(1) *Journal international mensuel d'Anatomie et d'Hystologie*, 1886, pag. 204.

(2) *R. Accad. dei Lincei*, vol. IV, 2° sem., serie 4ª, Rendiconti.

I. Il processo di neoformazione cellulare per scissione indiretta persiste anche durante l'inanizione acuta dell'organismo.

II. Figure cariocinetiche si trovano tanto negli organi in accrescimento, quanto in quelli adulti, di animali morti per fame; quindi tanto là dove esse attestano un processo formativo, quanto dove rappresentano la rigenerazione cellulare.

III. Il processo cariocinetico, ad onta dell'inanizione, avviene tanto per cause fisiologiche, quanto in seguito a ferite.

IV. In qualsivoglia condizione avvenga la scissione indiretta, sia che essa rappresenti un processo produttivo, od uno rigenerativo, in seguito all'inanizione dell'organismo essa diventa meno attiva.

V. La diminuzione numerica delle mitosi è relativamente minore nelle cellule ghiandolari poco differenziate e negli epitelii di rivestimento, che non in quelle ghiandole altamente differenziate, nelle quali il processo di cariocinesi si protrae piuttosto a lungo nella vita estrauterina (ghiandole peptogastriche, pancreas, fegato, rene). Per queste ultime si può dire che il processo di cariocinesi, senza venire completamente spento, si limita al periodo dell'accrescimento più vivace.

VI. Fra gli organi altamente differenziati solo i genitali dimostrano, durante l'inanizione dell'organismo, molto attivo il processo di cariocinesi (forse solo quando esso rappresenta una rigenerazione cellulare). Ciò dimostra che questi organi sono fortemente individualizzati anche negli animali che occupano gradini alti della scala zoologica, tanto da poter esigere da parte degli altri organi il sacrifizio di un ricco materiale nutritizio.

VII. La restituzione del peso che gli animali giovani perdono durante l'inanizione, avviene, quando ricomincia l'alimentazione, anche per aumento numerico degli elementi cellulari specifici (fegato e rene); e questo aumento segue per la via della scissione indiretta.